

(51)IntCl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 33/42	A G A	8314-4C		
9/08	F	7329-4C		
47/04	B	7433-4C		
	E	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平4-88256	(71)出願人	000126757 株式会社アドバンス 東京都中央区日本橋小舟町5番7号
(22)出願日	平成4年(1992)3月13日	(71)出願人	591144372 青木 秀希 東京都品川区東五反田3-16-24-301
		(72)発明者	青木 秀希 東京都品川区東五反田3-16-24島津山ホームズ301
		(72)発明者	吉沢 和剛 東京都板橋区蓮沼町8-1-502
		(72)発明者	奏 美治 東京都東村山市富士見町2-3-53

(54)【発明の名称】 血管内投与剤

(57)【要約】

【目的】 リン酸カルシウムの内在する薬理作用を生体内で充分に発揮させることを目的とする。

【構成】 微結晶化したリン酸カルシウムを主成分とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】リン酸カルシウム微結晶体を主成分とする血管内投与剤。

【請求項2】薬剤を担持したリン酸カルシウム微結晶体を主成分とする血管内投与剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、リン酸カルシウムの微結晶体を主成分とする血管内投与剤に関する。

【0002】

【従来の例】従来、体外で血液に無機化合物及びその焼成物を作用させ、もしくは血管内を除く生体組織内に直接埋入し、血液成分の吸着除去（特開昭62-253074、同昭63-15961、同平01-236940、同平03-85172など）、凝集・凝縮（特開平02-283284）、濾過・分離（特開昭57-31621、同昭63-2999など）、薬物徐放（特開昭58-157715、同昭62-6522、同昭63-26726、同平01-40418、同平02-198560、同平03-161429、同平03-218310など）を行おうとする試みは多くあった。又、リン酸カルシウム、特にハイドロキシアパタイトの生体成分に対する特性についても下記に例示した様に数多く研究され、種々の治療への応用が検討されている。

- 1) カルシウム、リン源・・・低カルシウム血症、骨粗しょう症
- 2) カルシウム吸着剤・・・高カルシウム血症、末期ガン
- 3) リン吸着剤・・・高リン血症、慢性腎不全症
- 4) コレステロール吸着剤・・・高コレステロール血症
- 5) 免疫タンパク吸着剤・・・免疫性疾患
- 6) 血液抗凝固剤・・・本態性高血圧症、動脈硬化症
- 7) 遺伝子・ウイルス捕捉剤・・・肝炎、エイズ、A T Lなどウイルス感染症

【0003】

【発明が解決しようとする課題】更に、これらは何れも吸着濾過を利用したものであり、血管投与等直接人体に作用させることを目的としたものではない。これら従来例には、次の様な問題がある。

- 1) 無機化合物及び焼成物は、多孔体ブロックまたは多孔体顆粒、もしくは圧粉体又はその造粒物、凝集物などが用いられており、これらは、いずれもサイズが大きすぎるため血管内に投与することは不可能である。
- 2) 無機化合物及び焼成物はアルミナなどの非溶解性セラミックスか、高温で焼結された難溶解性セラミックスであり、生体内に長期間残留する。
- 3) 多孔体による薬物徐放法は局所に投与するのには適

しているが、全身的な投与には適さない。

4) 無機化合物及び焼成物を薬剤のマクロ的担体として使用することを目的としており、セラミックス自体ミクロ的担体の使用については、未解明である。

5) これら無機化合物及び焼成物を担体としてミクロ的に使用した場合、比表面積が小さくなるため、薬物の担持量、徐放速度等の制御は困難である。

この様にある種の無機化合物及び焼成物には秀れた作用を有しながらも上述した諸問題点によってその薬理作用を十分に発揮し得ないものであった。

【0004】

【問題点を解決する為の手段】上記に鑑み本発明は微結晶化したリン酸カルシウムを直接、静脈等に血管内に抽入することにより、血管を閉塞することなく本来内在するリン酸カルシウムの薬理作用を十分に発揮し得る血管内投与剤を実現した。しかも微結晶化したリン酸カルシウムは吸着能力にすぐれ、溶解吸収が比較的早い為、長期間残留することがなく、またミクロ的に担持した薬剤を可及的に徐放または、制御可能に抑制し担体としても機能性を有するものである。

【0005】本発明で示すリン酸カルシウムとは、カルシウム及びリンを主成分とする化合物でハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、リン酸水素カルシウム、ピロリン酸カルシウム、メタリン酸カルシウムなどの一種または二種以上で構成されるものをさす。特にハイドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウムが好ましい。微結晶体とは、粒径が1 μm 以下、望ましくは0.1 μm 以下である。その製法は特に限定されないが、中でも湿式合成法は0.1 μm 以下の粒径を有するリン酸カルシウムが比較的容易に生成できることから好ましい方法である。また、リン酸カルシウム微結晶体の凝集を防止し、分散性を高めるために分散剤又は乳化剤を添加したり、乳化器を用いるなどの方法を併用してもよい。分散剤又は乳化剤にはグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、リン脂質、レシチンなど、また乳化器にはホモジナイザー超微粒分散機などがあるが、いずれもこれらに限定したものではない。

【0006】本発明で示すリン酸カルシウムの特性は、上述した作用の他に薬剤の担体とした場合も含めて次の様な作用を例示し得る。

- 1) 血液中の電解質や蛋白、脂質などを吸着させ血液成分の組成変化を起こさせる。
- 2) 血液成分に吸着させ、細胞分化、増殖などに働く血液成分の生理的作用をコントロールする。
- 3) リン酸カルシウム中のカルシウム及びリン酸イオンを徐々に吸着又は解離させ、血中濃度を変化させる。リン酸カルシウム微結晶体に適当な薬剤を添加し、これを血管内に投与することにより、1)及び2)の変化をさらに促進または遅延させる。

4) リン酸カルシウム微結晶体に適当な薬剤を添加し固定化し、これを血管内に投与することにより、薬剤の効果を促進または遅延させる。遅延させることにより徐放効果を付加することができる。

5) リン酸カルシウム微結晶体に適当な薬剤を添加し、これを血管内に投与することにより、ガン細胞などの各種細胞、エイズ、A T L、肝炎ウイルスなどのウイルス等に選択的に吸着させ、分化、増殖をコントロールし同時に薬剤を作用させる。

6) リン酸カルシウム微結晶体は、溶解速度が大きく、比較的容易に生体内に吸収され、長期間残留するおそれはない。

ここで示す血液成分とは、赤血球、白血球などの血球成分、タンパク、脂質、酸素、糖、Ca、Na、K、Cl、Pなどの電解質、ホルモン、生理活性物質、幹細胞、細菌、ウイルスなど細胞成分などをさす。リン酸カルシウム微結晶体を薬剤担体として使用する場合は薬剤とは、抗ガン剤、インスリンなどのホルモン剤、抗生剤、免疫抑制または促進剤、ビタミンD3などの骨粗しょう症治療薬、生理活性物質または細胞増殖因子、血液降下剤、抗血栓剤または血栓溶解剤などの循環器系治療薬、各種体内診断薬などをさすが、これらに限定されない。

【0007】本発明の実施例について説明する。本発明は主として、ハイドロキシアパタイト微結晶体を主成分とすればその他添加剤は適宜選択されるものであるが、一例として次に示す。

実施例1

ハイドロキシアパタイト微結晶体 15mg
水 1ml
上記ハイドロキシアパタイト微結晶ゲル濃度1.5%
(平均粒径約0.1μm)を調製し、該溶液を生体静脈に注射投与する。

実施例2

ハイドロキシアパタイト微結晶体 15mg *

マウスに静脈注射したハイドロキシアパタイトゲルのホモジナイザーによる

乳化時間に対する沈降深さ、平均凝集粒径及びラット死亡率

乳化時間	沈 降 深 さ	平均凝集粒径	ラット死亡率
0秒	130mm	22μm	100%
1	110	15	100
1分	80	7	100
3	65	5	100
5	60	3	100
10	40	1	0
20	30	0.7	0

【0009】実験例2

ウイスター系ラットの静脈血から得られた血清2mlに

*水 1ml
グリセリン脂肪酸エステル 2mg
NaCl 8.5mg
上記成分を調製し、生体静脈に注射投与する。

実施例3

ハイドロキシアパタイト微結晶体 15mg
水 1ml
コレカルシフェータル 1000IU
上記成分を調製し、生体静脈に注射投与する。

10 実施例4

ハイドロキシアパタイト微結晶体 15mg
水 1ml
インスリン 100単位
上記成分を調製し、生体静脈にヒト(体重60Kg)当たり約3ml注射投与する。

【0008】実験例1

混式合成したのち日音医理科機械製作所製超高速万能ホモジナイザーを用い22000rpmで乳化させたハイドロキシアパタイトのゲル(濃度1.5%)を試験管に入れ、室温中で1時間静置したのちの沈降度を調べたところ、乳化時間が長いほど沈降速度が遅くなり、ホモジナイザーのよりゲル凝集粒子を細かく分散させる効果があることが確かめられた。次にこれらのゲルを1群5匹のウイスター系ラット(平均体重:約250g)の大腿静脈内に50mg/Kgずつ注射したところ、5分乳化したゲルでは5匹とも肺動脈の閉塞や脳梗塞により即座に死亡したのに対し、10分乳化したゲルでは5匹とも2カ月後も生存していた(表1)。これは電子顕微鏡による観察の結果、ハイドロキシアパタイトのゲルの凝集粒子の平均粒径が5分乳化で約3μmであったことに対し、10分乳化では1.0μm以下になった結果による。このことから1μm以下の粒径では血管を閉塞させないことが分かった。

【表1】

濃度1.5%のハイドロキシアパタイトのゲル0.3mlを添加し、37℃で1時間インキュベートしたのち上清

を血液成分自動分析装置にかけ、血液成分の吸着による変化を調べた。その結果、対照として用いたアルミナゲルがどの成分も大きな変化がなかったのに対し、ハイドロキシアパタイトのゲルはカルシウム及びリンの減少率*

＊が大きかった(表2)。これはハイドロキシアパタイトゲルがカルシウムとリンを強く吸着したことを示している。

【表2】

アパタイト及びアルミナのゲルを加えたときの

ラットの各血清成分の減少率

	アパタイト	アルミナ
TP	0%	7%
ALB	0	0
LDH	5	8
GOT	0	4
GPT	0	0
ALP	1	8
CPK	2	6
TCo	0	1
UN	0	3
GLu	1	5
Ca	48	6
P	35	5
AM	1	2
CEst	0	1
TG	0	3
LAP	0	0
Fe	0	5

【0010】

【発明の効果】上記に鑑み本発明は、微結晶化したリン酸カルシウムを主成分とする溶液を血管内へ投与することにより、リン酸カルシウム本来の薬理的作用を十分に

発揮させることができる等の効果を有し、更には他薬剤のミクロ的担体として使用した場合、薬剤の作用を抑制または、促進制御可能とする等の効果を有するものである。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-255095

(43)Date of publication of application : 05.10.1993

(51)Int.Cl. A61K 33/42

A61K 9/08

A61K 47/04

(21)Application number : 04-088256

(71)Applicant : ADVANCE CO LTD
AOKI HIDEKI

(22)Date of filing : 13.03.1992

(72)Inventor : AOKI HIDEKI
YOSHIZAWA KAZUTAKA
HATA MIHARU

(54) INTRAVASCULAR INJECTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject injection consisting mainly of fine crystalline calcium phosphate, having such effects as to sufficiently giving the pharmaceutical activity inherent in calcium phosphate, also having such an advantage as to enable, as a microcarrier for other medicines, control their activities.

CONSTITUTION: A calcium phosphate such as hydroxyapatite, tricalcium phosphate, tetracalcium phosphate, octacalcium phosphate, calcium hydrogenphosphate, calcium pyrophosphate, or calcium metaphosphate, is synthesized in a fine crystalline form with a particle diameter of 0.1μ by wet synthesis technique. Thence, 15mg of this fine crystalline form is added to 1ml of water and emulsified using a homogenizer followed by adding a medicinal agent (e.g. insulin) to the resulting emulsion to carry the agent on the fine crystalline form, thus affording the objective intravascular injection having the above-mentioned advantages.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The administration agent in a blood vessel which uses a calcium phosphate microcrystal object as a principal component.

[Claim 2] The administration agent in a blood vessel which uses as a principal component the calcium phosphate microcrystal object which supported drugs.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the administration agent in a blood vessel which uses the microcrystal object of calcium phosphate as a principal component.

[0002]

[The conventional example] Conventionally, make an inorganic compound and its baking object act on blood outside a body, or it embeds directly in the body tissue except the inside of a blood vessel. The adsorption treatment of a constituent of blood (JP,62-253074,A, this Showa 63 - 15961, this Taira 01-236940, this Taira 03-85172, etc.), Condensation and condensation (JP,02-283284,A), filtration and separation (JP,57-31621,A, this Showa 63 - 2999 etc.), Many attempts which are going to perform drug gradual release (JP,58-157715,A, this Showa 62 - 6522, this Showa 63 - 26726, this Taira 01-40418, this Taira 02-198560, this Taira 03-161429, this Taira 03-218310, etc.) occurred. Moreover, many are studied by the appearance illustrated below also about the property over the biogenic substance of calcium phosphate, especially hydroxyapatite, and the application to various therapies is considered.

1) Calcium, source [.... Hypercholesterolemia 5 immunity protein adsorbent / Immune disease 6 blood anticoagulant / Essential hypertension and arteriosclerosis 7 gene and virus scavenger / ... Viral infectious diseases, such as hepatitis, an acquired immunodeficiency syndrome, and ATL [0003]] of Lynn Hypocalcemia and osteoporosis 2 calcium adsorbent A hypercalcemia, terminal cancer 3 Lynn adsorbent Quantity Lynn **** and chronic kidney insufficiency 4 cholesterol adsorbent

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Furthermore, it is not a thing aiming at each of these using adsorption filtration and making it act on the direct bodies, such as blood vessel administration. There are the following problems in these conventional example.

1) A porous body block, porous body granulation, a green compact or its granulation object, an aggregate, etc. are used, and since each of these has too large size, as for the inorganic compound and the baking object, it is impossible to prescribe a medicine for the patient into a blood vessel.

2) An inorganic compound and a baking object are undissolved ceramics, such as an alumina, and the difficulty solubility ceramics sintered at the elevated temperature, and remain in the living body for a long period of time.

3) Although the drug releasing method by the porous body is suitable for medicating a part, it is not suitable for systemic administration.

4) It aims at using an inorganic compound and a baking object as macro-support of drugs, and has not solved about use of ceramics [itself] micro support.

5) Since specific surface area becomes small when these inorganic compounds and a baking object are used in micro as support, control of the amount of support of a drug, a gradual release rate, etc. is difficult.

Thus, it was what cannot fully demonstrate that pharmacological action by many troubles mentioned above though it had the operation which exceeded in an inorganic compound of a certain kind and a baking object.

[0004]

[Means for Solving the Problem] The administration agent in a blood vessel which can fully demonstrate the pharmacological action of the calcium phosphate which is originally inherent was realized without blockading a blood vessel in view of the above, when this invention carries out ** ON of the microcrystal-ized calcium phosphate to a vein etc. into a blood vessel directly. And the microcrystal-ized calcium phosphate is gradual release or a thing which controls controllable and has functionality also as support as much as possible about the drugs which were excellent in the adsorption capacity force, did not remain for a long period of time since dissolution absorption was comparatively early, and were supported in micro.

[0005] The calcium phosphate shown by this invention puts what consists of kinds, such as hydroxyapatite, tricalcium phosphate, phosphoric-acid 4 calcium, phosphoric-acid 8 calcium, calcium hydrogenphosphate, pyrophosphoric-acid calcium, and a calcium metaphosphate, or two sorts or more with the compound which uses calcium and Lynn as a principal component. Especially hydroxyapatite or tricalcium phosphate is desirable. 1 micrometer or less of particle size of a microcrystal object is 0.1 micrometers or less desirably. Although especially the process is not limited, a wet synthesis method is a desirable approach especially from the ability of the calcium phosphate which has the particle size of 0.1 micrometers or less to generate comparatively easily. Moreover, condensation of a calcium phosphate microcrystal object is prevented, and in order to raise dispersibility, a dispersant or an emulsifier may be added, or approaches, such as using an emulsification machine, may be used together. Although there is a homogenizer super-microdispersion machine etc. in emulsification machines, such as a glycerine fatty acid ester, sucrose fatty acid ester, phospholipid, and lecithin, at a dispersant or an emulsifier, it is not what limited all to

these.

[0006] The property of the calcium phosphate shown by this invention can illustrate [include] the following operations, also when it is made into the support of drugs other than the operation mentioned above.

- 1) Make the electrolyte in blood, protein, a lipid, etc. adsorb, and make presentation change of a constituent of blood cause.
- 2) Make it stick to a constituent of blood, and control a physiological operation of the constituent of blood which works to cell differentiation, growth, etc.
- 3) Make the calcium and the phosphoric-acid ion in calcium phosphate adsorb or dissociate gradually, and change blood drug concentration. Change of 1 and 2 is further promoted or delayed by adding the suitable drugs for a calcium phosphate microcrystal object, and prescribing this for the patient into a blood vessel.
- 4) Promote or delay the effectiveness of drugs by adding and fixing the suitable drugs for a calcium phosphate microcrystal object, and prescribing this for the patient into a blood vessel. The gradual release effectiveness can be added by making it delayed.
- 5) Make it stick to viruses, such as various cells, such as a gun cell, an acquired immunodeficiency syndrome, ATL, and a hepatitis virus, etc. alternatively, control differentiation and growth, and make drugs act on coincidence by adding the suitable drugs for a calcium phosphate microcrystal object, and prescribing this for the patient into a blood vessel.
- 6) A calcium phosphate microcrystal object has a large dissolution rate, it is absorbed by in the living body comparatively easily, and there is no possibility of remaining for a long period of time.

The constituent of blood shown here puts cell components, such as electrolytes, such as corpuscle components, such as an erythrocyte and a leucocyte, protein, a lipid, oxygen, sugar, and calcium, Na, K, Cl, P, hormone, a physiological active substance, a stem cell, bacteria, and a virus, etc. With the drugs in the case of using a calcium phosphate microcrystal object as drugs support, circulatory system remedies, such as osteoporosis remedies, such as hormone drugs, such as an anticancer agent and an insulin, an antibiotic, immunosuppression or an accelerator, and vitamin D3, a physiological active substance or a cell growth factor, a hypotensive, a vanti-thrombotic, or a thrombolytic agent, various diagnostic drugs in the living body, etc. are not truly limited to these.

[0007] The example of this invention is explained. In addition to this, this invention mainly shows a hydroxyapatite microcrystal object below as an example, although additives are a principal component, then a thing chosen suitably.

Example 1 hydroxyapatite microcrystal object 15mg water The 1.5% (mean particle diameter of about 0.1 micrometers) of the 1ml above-mentioned hydroxyapatite microcrystal gel concentration is prepared, and injection administration of this solution is carried out at a living body vein.

Example 2 hydroxyapatite microcrystal object 15mg water 1ml glycerine fatty acid ester 2mgNaCl The 8.5mg above-mentioned component is prepared and injection

administration is carried out at a living body vein.

Example 3 hydroxyapatite microcrystal object 15mg water 1ml KOREKARUSHIFE tar
The 1000IU above-mentioned component is prepared and injection administration is carried out at a living body vein.

Example 4 hydroxyapatite microcrystal object 15mg water 1ml insulin The 100 unit above-mentioned component is prepared and Homo sapiens (weight of 60kg) per about 3ml injection administration is carried out at a living body vein.

[0008] When whenever [sedimentation / after putting the gel (1.5% of concentration) of the hydroxyapatite made to emulsify by 22000rpm using a Japanese **** science machine factory ultra high-speed omnipotent homogenizer into a test tube after example / of an experiment / - 1 - ** - type- compounding, and putting in a room temperature for 1 hour] was investigated, sedimentation velocity became slow, so that emulsification time was long, and it was confirmed that it is effective in distributing gel floc finely from that of a homogenizer. Next, when it injected with every 50mg /of such gels kg in the femoral vein of the Wistar system rat (average weight: about 250g) of one groups [five], by the gel emulsified for 10 minutes, two months after survived five animals to all five animals having died of lock out and cerebral infarction of the pulmonary artery in the gel emulsified for 5 minutes immediately (Table 1). This is based on the result from which the mean particle diameter of the floc of the gel of hydroxyapatite was set to 1.0 micrometers or less by emulsification to having been about 3 micrometers for 10 minutes for 5 minutes by emulsification as a result of observation by the electron microscope. This showed not making a blood vessel blockade in the particle size of 1 micrometer or less.

[Table 1]

マウスに静脈注射したハイドロキシアパタイトゲルのホモジナイザーによる

乳化時間に対する沈降深さ、平均凝集粒径及びラット死亡率

乳化時間	沈 降 深 さ	平均凝集粒径	ラット死亡率
0秒	130mm	22 μ m	100%
1	110	15	100
1分	80	7	100
3	65	5	100
5	60	3	100
10	40	1	0
20	30	0.7	0

[0009] Gel 0.3ml of hydroxyapatite of 1.5% of concentration was added into 2ml of blood serums obtained from the venous blood of an example of experiment 2 Wistar system rat, after incubating at 37 degrees C for 1 hour, supernatant liquid was applied to the constituent-of-blood automatic analyzer, and change by adsorption of a

constituent of blood was investigated. Consequently, the gel of hydroxyapatite had calcium and the large percentage reduction of Lynn to not every component having had change with the big alumina gel used as contrast (Table 2). This shows that hydroxyapatite gel adsorbed calcium and Lynn strongly.

[Table 2]

アパタイト及びアルミナのゲルを加えたときの

ラットの各血清成分の減少率

	アパタイト	アルミナ
T P	0 %	7 %
A L B	0	0
L D H	5	8
G O T	0	4
G P T	0	0
A L P	1	8
C P K	2	6
T C o	0	1
U N	0	3
G L u	1	5
C a	48	6
P	35	5
A M	1	2
C E s t	0	1
T G	0	3
L A P	0	0
F e	0	5

[0010]

[Effect of the Invention] the case where this invention has the effectiveness of fully being able to demonstrate a pharmacology-operation of calcium phosphate original by prescribing the solution which uses the microcrystal-ized calcium phosphate as a principal component for the patient into a blood vessel in view of the above, and it is further used as micro support of other drugs -- an operation of drugs -- control or promotion -- it has effectiveness, such as supposing that it is controllable.

[Translation done.]